

<p>97-478208/24 A96 B07 D21 (A14 A26) CHUK/94.09.29 CHUKHADZHYAN G A *RU 2075965-C1 94.09.29 94RU-036668 (97.03.27) A61C 13/23, A61K 47/00 A film for treatment of oral cavity diseases - comprises hydrophilic polyvinyl alcohol layer containing therapeutic substance cast onto hydrophobic polyvinyl-butyril layer containing a plasticiser C97-151760 Addnl. Data: CHUKHADZHYAN G A, CHUKHADZHYAN A G, CHUKHADZHYAN A G</p>	<p>A(5-H3A, 8-P, 8-P1, 10-E2, 10-E9B2, 12-V1) B(2-M, 4-C3A, 14-N6B) D(8-A) .3</p>
<p>A film for the treatment of oral cavity diseases in the form of a film including a medicinal substance comprises mixed hydrophobic and hydrophilic layers. The hydrophobic layer consists of polyvinylbutyral and a plasticiser (TVIN) in a 9:1 ratio. The hydrophilic layer consists of polyvinyl alcohol (PVA) and a plasticiser, i.e. polyethylene glycol of mol. wt. 400-4000, ratio 9:1. The preparation contains antibiotics and /or sulphanilamide preparations, and/or imidazole preparations, and/or cationic surfactants, and/or anti-bacterial substances, and/or extracts of medicinal plants, using the given biologically active substances in combination with vitamins and essential oils.</p> <p><u>USE</u> The preparation is useful in stomatology.</p>	<p><u>ADVANTAGES</u> The preparation is applied directly to the gums and not injected, avoids mechanical trauma of soft gum tissue and the use of clumsy parodontal casts. The presence of an external protective layer prevents the distribution of the film components over the whole of the oral cavity.</p> <p><u>EMBODIMENT</u> The films are cast on previously siliconised glass plates of area 400 cm². The hydrophobic layer is cast first and then, when the first layer has dried, the hydrophilic layer is cast on its surface.</p> <p><u>EXAMPLE</u> 0.1 g Of monomycin and 10.1 g of polyvinylpyrrolidone were dissolved in 6 cm² of distilled water, the pH was adjusted to 9 with monoethanolamine, and 0.004 g of rongalite was added. The solution obtained was mixed with 14 cm² of a solution of plasticised PVA. 10 cm² Of the mixture obtained was uniformly distributed over the</p> <p style="text-align: right;">RU 2075965-C+</p>

<p>surface of the hydrophobic layer cast on a siliconised glass plate. After drying over 12-20 hours at 40°C the film was removed from the glass surface. The monomycin content of the hydrophilic film was 0.075 mg/cm². (Spp2401DwgNo.0/0)</p>	<p style="text-align: right;">RU 2075965-C</p>
--	--

CHUKHADZHIAN GA

A96 B7 D21

RU 2075965 C1 974344

BASIC

P3

(19) RU (11) 2075965 (13) C1(51) 6 A 61 C 13/23, A 61 K 47/00

по патентам и товарным знакам

CHUKHADZHIAN GA CHUKHADZHIAN AG

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Российской Федерации

1

(21) 94036668/14 (22) 29.09.94
 (46) 27.03.97 Бюл. № 9
 (76) Чухаджян Гарник Алексанович, Чухаджян Ара Гарникович, Чухаджян Армине Гарниковна
 (56) Патент ЕПВ N 0291838, кл. А 61 К 47/00, 1989.
 (54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА
 (57) Изобретение относится к медицине и, в частности, касается стоматологии. Средство для лечения заболевания полости рта выполнено в виде пленки из совмещенных гидрофобного и гидрофильного слоев, при этом гидрофобный слой - из поливинилбутирала и пластификатора ТВИН при их

2

соотношении 9:1, а гидрофильный слой - из поливинилового спирта и пластификатора полиэтиленгликоля при их соотношении 9:1. Полиэтиленгликоль мол. массы 400-4000. Пленка включает антибиотики, и/или сульфаниламидные препараты, и/или препараты группы имидазолов, и/или катионные поверхностно-активные вещества, и/или экстракты лекарственных растений, с использованием указанных биологически активных веществ или в смеси с витаминами, эфирными маслами. Изобретение позволяет расширить арсенал лекарственных средств пролонгированного действия, используемых при лечении заболеваний полости рта. 5 з.п. ф-лы.

RU

2075965

C1

C1

2075965

RU

Изобретение относится к медицине, а именно стоматология, и конкретно касается создания лекарственной формы пролонгированного действия.

Известны и используются при лечении заболеваний полости рта антибактериальные препараты. Так, например, мазь на основе метронидазола "Клиостом" используется при лечении гингивитов, парадонтитов, стоматитов. При этом мазь рекомендуется накладывать на десну и между зубов и держать во рту не менее 15 мин. Процедуру повторяют 2-4 раза в день в течение 1-2 нед. (Клиостом. Справочник - Лекарственные препараты зарубежных фирм в России, 1992, Москва, Асфармсервис, с. 329).

В медицинской практике в настоящее время при лечении заболеваний полости рта используются лекарственные средства в удобной лекарственной форме пролонгированного действия.

Так, известна готовая лекарственная форма в виде пластинок, которая используется для приема лекарственных средств детьми и стариками. Пластинка состоит из желатина и маннита, легко рассасывается во рту. В воде при 37°C пластинка распадается за 5 с (Arch. Pharm., 1989-322, N 10, с. 753 нем.).

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому результату является состав для доставки лекарственных средств при лечении заболеваний полости рта.

В состав входит твердое гидроколлоидное вещество, например желатина, пектин, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы или предпочтительно их смесь, и в качестве основы, в частности, минеральное масло, содержащее диспергированный полиэтилен (Plastibase). Влажность гидроколлоидного вещества составляет 5%, а его содержание в составе 500. Такие составы пригодны для доставки к слизистой оболочке ротовой полости активных компонентов, например стероидов, противогрибковых и антибактериальных средств (Европейский патент N 0291838, 1989, МКИ А 61 К 47/00).

Целью изобретения является расширение арсенала лекарственных средств пролонгированного действия, используемых при лечении различных заболеваний полости рта. Средство для лечения заболеваний полости рта представляет собой пленку, выполненную из совмещенных гидрофобного и гидрофильного слоев, при этом гидрофобный слой - из поливинилбутираля и пластификатора ТВИН при их соотношении 9:1, а гидрофильный слой - из поливинилового спирта и пласти-

фикатора полиэтиленгликоля мол. массы 400-4000 при их соотношении 9:1 и включает антибиотики и/или сульфаниламидные препараты, и/или имидазолы и/или катионные поверхностно-активные вещества, и/или экстракты лекарственных растений с использованием указанных биологически-активных веществ или в сочетании их с витаминами, эфирными маслами.

Все эти пленки сгруппированы под общим названием "Диплен-Дента". Они обладают выраженным антибактериальным свойством со спектром действия, характерным для препарата, включенного в состав пленки. Одновременно они обладают кровоостанавливающим и обезболивающим действием.

Получение пленок осуществляется следующим образом.

Исходные материалы.

1. Пластификаторы для гидрофильного слоя - применялись полиэтиленгликоли (ПЭГ) мол. массы от 400 до 6000. Перед употреблением образцы освобождались от легколетучих компонентов выдерживанием в вакууме при 2 мм остаточного ртутного столба при 45°C в течение 2 ч. Наличие тяжелых металлов в образцах недопустимо.

2. Пластификаторы для гидрофобного слоя - применялись ТВИНЫ 20, 21, 40, 60, 65, 80-81, 85. Во всех исходных образцах рН должен колебаться в пределах от 6 до 8. Наличие тяжелых металлов недопустимо. Образцы, соответствующие этим требованиям, перед применением выдерживались в вакууме 2 мм остаточного ртутного столба при 45°C в течение 2 ч.

3. Стабилизаторы для антибиотиков - применялись натриевые, кальциевые, магниевые соли, формальдегидсульфокислоты (ронгалит -Na, -Ca и Mg), сульфаттисульфатнатрия, динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (2 а - ЭДТА), бензиловый спирт и др.

4. Вещества, применяемые для пролонгирования действия лекарственных средств. Для этой цели применялись - поливинилпирролидон, сополимеры винилацетата с винилпирролидоном, поливинилацетат и другие полимеры.

5. Пределы кислотности и щелочности растворов для отливания пленок регулировались в таких пределах, при которых появляется максимальная активность используемого препарата. Регулирование рН производилось соляной кислотой или моноэтаноламином.

6. Полимерные основы.

а) для гидрофильного слоя применяются поливиниловый спирт после двухкратного переосаждения этиловым спиртом из водных растворов. Полимер затем высушивался в вакууме 2 мм ост. рт.ст. при 45°C в течение двух часов, наличие тяжелых металлов в полимере недопустимо;

б) для гидрофобного слоя применялся поливинилбутираль, дважды осажденный водой из спиртового раствора. Переосажденный полимер выдерживался в вакууме 2 мм ост. рт.ст. при 45°C для освобождения от остатков свободных органических кислот, альдегидов и другие летучих продуктов. Наличие тяжелых металлов в исходном полимере недопустимо, массовая доля хлор-ионов не более 0,002%.

Пленки отливают на предварительно силиконизированные стеклянные пластинки площадью 400 см². Сначала отливают гидрофобный слой, а затем, после его высушивания, на его поверхность отливают гидрофильный слой.

а) Отливка гидрофобного слоя: готовят 10% спиртовой раствор поливинилбутираля с ТВИНОс (соотношение 9:1). 16 см³ полученного раствора отливают на стеклянную поверхность, раствор равномерно распределяют по всей поверхности и высушивают при 40°C четыре часа.

б) раствор для отливки гидрофильного слоя - 9 г НВС и 1 г ПЭГ растворяют в 60 мл дистиллированной воды и фильтруют.

П р и м е р 1. Получение пленок с антибиотиком.

0,1 г мономицина, 10,1 г поливинилпирролидона растворяют в 6 см³ дистиллированной воды, доводят pH моноэтаноламинам до 9, добавляют 0,004 г ронгалита. Смешивают полученный раствор с 14 см³ раствора пластифицированного поливинилового спирта. Из полученной смеси берут 10 см³ и равномерно распределяют по поверхности гидрофобного слоя. После высушивания в течение 12-20 ч при 40°C пленка снимается с поверхности стекла.

Содержание мономицина в готовой пленке составляет 0,075 мг/см².

Аналогично готовились пленки с линкомицином, гентамицином, клиндамицином, неомицином, бацитрацином, натамицином, джозамицином, офлоксацином, медирамицином и с фузидатом натрия. Кроме того, эти пленки готовились с антибиотиками цефалоспоринового ряда (в особенности III генерации), группы фторхинонов и др.

Во всех случаях содержание антибиотика в готовой пленке должно быть не ниже 0,03 мг/см².

П р и м е р 2. Получение пленок с препаратами из группы имидазолов и с препаратами аналогичного действия.

К 10 мл водного раствора медонидазола (сод. 0,05 г основного вещества) добавляется 0,005 г бензоата натрия и полученный раствор смешивают с 10 мл раствора для отливки гидрофильного слоя. Из полученной смеси 10 см³ равномерно распределяют на предварительно приготовленную поверхность гидрофобного слоя и сушат при 40°C в течение 12-20 ч.

В полученной пленке содержание метронидазола составляет 0,08-0,1 мг/см².

Аналогично готовят пленки с тинидазолом, нитрофуралом, миконазолом, клотримазолом, пронидомом, декспантенолом, а также пленки, в составе которых метронидазол сочетается с другими препаратами - экстрактами лекарственных растений, эфирными маслами и т.д.

Во всех случаях содержание основного вещества в пленках должно быть не ниже 0,07 мг/см².

П р и м е р 3. Получение пленок с катионными поверхностно-активными веществами и с препаратами, обладающими аналогичными антимикробными свойствами.

К 10 мл водного раствора бензалконийхлорида (сод. 0,05 г основного вещества) добавляется 10 мл раствора для отливки гидрофильного слоя. Из полученной смеси 10 см³ равномерно распределяют на заранее приготовленную и высушенную поверхность гидрофобного слоя и сушат при 40°C в течение 12-20 ч. В полученной пленке содержание бензалконийхлорида составляет 0,08-0,1 мг/см².

Аналогично готовят пленки с хлоргексидином, хлоридом декавиния, цетримидом, десикамом, диамином 10х, ваготиком, сульфаниламидными препаратами, а также пленки с сочетанием активного вещества с кортикостероидами, витамином С, лизоцимом, экстрактами лекарственных растений, эфирными маслами и другими препаратами и вспомогательными веществами.

Во всех случаях содержание основного вещества в пленках должно быть не ниже 0,06 мг/см² поверхности.

П р и м е р 4. Получение пленок с экстрактами лекарственных растений и аналогичных препаратов.

К 10 мл раствора йнсадола (сод. 0,025 г экстракта в 1 мл раствора, не содержащего сапонин) добавляется 10 мл раствора для отливки гидрофильного слоя. Пленка готовится аналогично примеру 3.

Содержание активного вещества в пленочной пленке составляет 0,5-0,8 мг/см².

Аналогично готовят пленки с хелепином, алпизарином, экстрактом прополиса и другими лекарственными препаратами и вспомогательными веществами. Во всех случаях содержание активного вещества в пленке должно быть не ниже 0,2 мг/см².

Полученные пленки могут быть использованы при воспалительных и инфекционных заболеваниях полости рта (стоматиты, гингивиты, парадонтиты), в частности для лечения различных форм пародонтитов, характеризующихся кровотечением и гноетечением из зубодесневых карманов гиперемией, патологическими зубодесневыми карманами различной глубины, а также острых герпетических и рецидивирующих афтозных стоматитов, декубетаальные язвы и др.

Способ применения.

Перед употреблением необходимо отрезать полоску пленки размером 10x50 мм и клеющейся стороной наложить на десну или ввести в межзубный промежуток. Пленка сразу приклеивается к поверхности десны. В случае, если не требуется специального наблюдения врача, больные могут самостоятельно накладывать пленку на десну (удобнее на ночь). После 8-12 ч оставшаяся часть пленки удаляется.

Курс лечения 12-20 сеансов с ежедневным наложением пленки. При тяжелом течении заболевания рекомендуется накладывать пленку до трех раз в сутки. По рекомендации врача курс можно повторить.

После принятого курса лечения у больных наблюдается прекращение кровотечения, гноетечения, слизистая оболочка приобретает здоровый бледно-розовый цвет, прикрепляется краевая десна к зубам. Рентгенологически отмечается уплотнение структуры костной ткани межальвеолярных перегородок.

Применение пленок имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными

методами, в частности инъекциями антибиотиков в десну и, соответственно, имеет преимущества:

является безболезненным - накладывается на десну и по истечении срока удаляется; исключается механическое травмирование мягких тканей десен;

исключается необходимость применения громоздких, неэстетичных и неудобных в функциональном отношении пародонтальных повязок;

позволяет осуществить длительное (до 24 ч) активное и избирательное воздействие лечебного фактора на место поражения или на послеоперационную рану;

наличие внешнего защитного слоя в пленке предотвращает распределение компонентов пленки по всей ротовой полости, попадание их в желудок и появление неприятных ощущений во рту.

Кроме того, при использовании пленок соблюдается гигиена полости рта, пораженный участок или рана при помощи пленки изолируется от ротовой жидкости.

Пленки обладают высокой терапевтической эффективностью - после 5-6 сеансов наложения у больных прекращается кровяное и гноетечение, гиперестезия и начинается процесс стабилизации зубов.

Следует также отметить, что облегчается процесс лечения, больные самостоятельно могут накладывать пленку, что особенно важно для отдаленных районов. Сокращается посещение в поликлинику, уменьшается расход препаратов, вспомогательных средств, шприцев и др.

Противопоказаний нет и обычно хорошо переносится больными.

Клинические наблюдения проводились на добровольцах, на образцах пленок, приготовленных стандартным методом на базе ЦНИИС стоматологии, на кафедре терапевтической стоматологии Ереванского медицинского института. Тверской медакадемии и во ВНИИМТе. Есть положительные заключения от этих организаций.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Средство для лечения заболеваний полости рта в виде пленки, включающее лекарственное вещество, отличающееся тем, что пленка выполнена из совмещенных гидрофобного и гидрофильного слоев, при этом гидрофобный слой из поливинилбутирала и пластификатора ТВИН при их соотношениях 9 : 1, а гидрофильный слой - поливинилового спирта и пластификатора полиэтиленгликоля мол.м. 400 - 4000 при их

соотношения 9 : 1 и включает антибиотики, и/или сульфаниламидные препараты, и/или препараты группы имидазолов, и/или катионные поверхностно-активные и/или антибактериальные вещества, и/или экстракты лекарственных растений с использованием указанных биологически-активных веществ или в сочетании с витаминами, эфирными маслами.

2. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание антибиотика составляет не ниже $0,03 \text{ мг/см}^2$.

3. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание сульфаниламидных препаратов составляет не ниже $0,07 \text{ мг/см}^2$.

4. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание поверхностно-активных и

антибактериальных веществ составляет не ниже $0,06 \text{ мг/см}^2$.

5. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание экстрактов лекарственных растений составляет не ниже $0,2 \text{ мг/см}^2$.

6. Средство по п.1, отличающееся тем, что содержание препарата из группы имидазолов составляет не ниже $0,07 \text{ мг/см}^2$.

Заказ 14м

Подписное

ВНИИПИ, Рег. ЛР № 040720

113834, ГСП, Москва, Раушская наб., 4/5

121873, Москва, Бережковская наб., 24 стр. 2.

Производственное предприятие «Патент»